

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1921-1922

N° 17

COMPARAISON

DES

DIVERSES VOIES D'IMMUNISATION

POUR LA

PRODUCTION DE L'ANTIPRÉSURE

THÈSE .

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

Présentée et soutenue le

Juillet 1922

PAR

Jean GUR

Pharmacien de 1^{re} classe

Interne des Hôpitaux de Paris

Membre de la Société de Chimie biologique

JURY

MM. GRIMBERT, Président

BOUGAULT, Professeur

HÉRISSEY, Agrégé

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1922

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1921-1922

N° 17

COMPARAISON
DES
DIVERSES VOIES D'IMMUNISATION
POUR LA
PRODUCTION DE L'ANTIPRÉSURE

THÈSE

POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS (PHARMACIE)

Présentée et soutenue le

Juillet 1922

PAR

Jean GUR

Pharmacien de 1^{re} classe

Interne des Hôpitaux de Paris

Membre de la Société de Chimie biologique



JURY

MM. GRIMBERT, Président
BOUGAULT, Professeur
HÉRISSEY, Agrégé

PARIS

LIBRAIRIE LITTÉRAIRE ET MÉDICALE

LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1922

Personnel de la Faculté de Pharmacie

ADMINISTRATION

MM. H. GAUTIER, *Doyen*, O. ,  I.
RADAIS, *Assesseur*, ,  I.
G. DURSANT, *Secrétaire*, ,  I.

PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, C.  ,  I.	Botanique Générale.
VILLIERS,  ,  I.	Chimie analytique.
H. GAUTIER, O.  ,  I.	Chimie minérale.
RADAIS,  ,  I.	Cryptogamie.
BEHAL, Membre de l'Institut, C.  ,  I.	Chimie organique.
PERROT, O.  ,  I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIERE,  ,  I.	Zoologie.
BERTHELOT, Membre de l'Institut,  I.	Physique.
GRIMBERT,  ,  I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O.  ,  I.	Pharmacie chimique.
GUERBET,  I.	Toxicologie.
DELEPINE,  ,  I.	Hydrologie et Hygiène.
BOUGAULT,  I.	Pharmacie galénique.

Doyen honoraire : M. GUIGNARD, C. ,  I.
Professeur honoraire : M. MOUREU, O. ,  I.

CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY,  ,  I.	Minéralogie.
MARC HONNORAT,  ,  I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
GUERIN,  I.	Cryptogamie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET,  ,  I.	MM. GUÉRIN,  I.	MM. LAUNOIS,  ,  A.
DAMIENS,  ,  A.	LUTZ,  I.	HERISSEY,  ,  I.
TASSILLY,  ,  I.	GORIS,  ,  I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ,  ,  I.	Chimie générale.
COUSIN,  I.	Chimie analytique.
SOUÈGES,  I.	Micrographie.
LEROUX,  I.	Physique.
DEVAL,  I.	Microbiologie.
JAVILLIER,  ,  I.	Travaux généraux de 4 ^e année.

Chef du Laboratoire des Examens pratiques : M. JAVILLIER, ,  I.
Bibliothécaire en chef : M. DORVEAUX,  I.

A MON PÈRE

Pharmacien de 1^{re} classe
Ancien interne des hôpitaux

*qui fut mon premier maître. En lui
rendant ce faible témoignage de
ma piété filiale, je suis heureux
de lui prouver ma reconnaissance.*

A MA MÈRE

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MONSIEUR BRIOT
Docteur ès-Sciences
Professeur à l'Institut Catholique de Paris

Témoignage de ma très vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GRIMBERT

Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE A L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HERISSEY

Pharmacien des hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

INTRODUCTION

L'inoculation des toxines aux animaux, provoque de la part de leur organisme, une réaction de défense, se traduisant par l'apparition dans leur sang d'anticorps spécifiques « les antitoxines ».

C'est ce que prouvèrent en 1890, Behring et Kitasato, (5) avec le sérum d'animaux immunisés contre la diphtérie et le tétanos.

Cette découverte eut pour résultat de susciter, de toute part, un nombre considérable de recherches. Une nouvelle science naquit, elle enrichit bientôt la thérapeutique de médicaments nouveaux : les sérums.

Malgré les étonnants progrès réalisés, les merveilleux résultats obtenus, l'étude, à l'aide des toxines, de l'immunisation, n'en reste pas moins extrêmement difficile.

Et ceci, en raison surtout de la nature des toxines.

Leur maniement est délicat ; doser par essai physiologique l'activité d'une toxine, de son antitoxine, l'anticorps qui détermine l'immunisation, n'est pas une opération simple.

Cependant, à côté des toxines, existent d'autres corps

très voisins, aux propriétés générales semblables « les diastases ».

« Une toxine, disait Duclaux (25), peut être définie, « comme une *diastase* qui, au lieu d'agir sur une cellule « inerte, agit sur une substance contenue dans une cellule vivante. »

L'organisme répond à l'injection d'une diastase, par la formation, dans le sang, d'une antidiastase.

Or, parmi les enzymes, certains ne sont pas toxiques et sont d'un maniement facile.

La présure, par exemple, est à peu près inoffensive. On peut mesurer son activité, ainsi que celle de son anticorps, d'une façon simple, précise et rapide.

Pour l'étude de l'immunisation, Morgenroth (46), en 1900, Briot (10, 12), en 1900 et 1914, mirent, avec succès, cette diastase à l'épreuve.

Je me suis proposé, sur les conseils de M. Briot, d'appliquer cette propriété, pour comparer entre elles, le plus simplement, le plus clairement possible, les diverses voies d'immunisation.

Avant d'aborder ce sujet, je rappellerai les faits essentiels connus sur l'antiprésure ; j'y ajouterai quelques expériences personnelles.

Mon travail comprendra donc :

- 1° Une étude de l'antiprésure et de son dosage.
- 2° La comparaison, avec la voie sous-cutanée, au moyen de l'antiprésure, des diverses voies possibles d'immunisation.

C'est sur les indications de M. Briot, Professeur à l'Institut Catholique de Paris, que j'ai entrepris ce tra-

vail. Je ne saurais trop le remercier de l'affectueuse sympathie qu'il m'a constamment témoignée, et de la sollicitude toute paternelle avec laquelle il a guidé mes recherches.

M. le Professeur Grimbert, qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse, ne m'a pas ménagé ses conseils. Je le prie respectueusement de bien vouloir recevoir le témoignage de ma profonde reconnaissance pour le bienveillant intérêt qu'il m'a toujours porté.

PREMIÈRE PARTIE

ANTITOXINES ET ANTIDIASTASES

A la suite de la découverte des toxines diphtérique et tétanique par Behring et Kitasato (5), les différentes recherches conduisirent à l'obtention d'autres antitoxines microbiennes.

Puis, Ehrlich étendit ces notions à quelques poisons végétaux. La ricine, l'abrine eurent leurs anticorps : l'antiricine, l'antiabrine.

Phisalix et Gabriel Bertrand (62), puis Calmette (16) ont montré ensuite que les venins sont susceptibles de provoquer les mêmes réactions. Leurs recherches prouvèrent la possibilité d'obtenir des « antivenins ». Ce fut l'origine de la sérothérapie antivenimeuse.

Toxines microbiennes, végétales et animales, se comportent donc de façon identique, et cette similitude se fortifie encore dans les caractères de leurs anticorps.

Ces substances, en effet, présentent toutes des propriétés générales communes, rappelant celles des diastases.

Comme ellès, elles sont :

détruites par la chaleur, à une température comprise entre 50 et 100°, précipitées par l'alcool fort, par le sulfate d'ammoniaque, elles ne dialysent pas, et, enfin, agissent à des doses infinitésimales.

La présure peut coaguler jusqu'à 600.000 fois son volume de lait, de même une toxine peut tuer plusieurs milliers de fois son poids d'animal.

Cette similitude frappante fit alors songer à l'obtention possible d'antidiastases.

En 1887, Röden et Hammarsten (52, 33) avaient constaté l'effet d'une antidiastase, sans toutefois la soupçonner. Ils avaient remarqué que lorsque l'on ajoute du sérum de cheval à du lait, celui-ci, sous l'influence de la présure, coagule moins vite que le même lait dilué dans les mêmes proportions avec de l'eau physiologique : mais ils n'en donnèrent alors aucune explication.

Ce n'est qu'en 1893 que fut découverte la première antidiastase.

Hildebrandt⁽¹⁾ obtint sur des lapins une antiémulsine. Par la suite, diastases hydrolysantes, coagulantes, oxydantes furent pourvues de leurs anticorps.

Les travaux de Fermi et Pernossi, de Hahn, Von Dungern, Briot, Gessard⁽¹⁾, pour ne citer que les principaux auteurs, firent connaître l'antitrypsine, l'antipepsine, l'antiprésure, l'antityrosinase.

Parmi toutes ces antidiastases, l'une des plus étudiées, des mieux connues, est « l'antiprésure ».

(1) Cités d'après JAVILLIER. Thèse Paris 1904 (36).

L'ANTIPRÉSURE

Si Röden et Hammarsten, en 1887, ne donnent pas l'explication du phénomène qu'ils ont observé, dix ans plus tard, Camus et Gley (19) montrent, à leur tour, que le sérum de chien, ajouté au lait, a pour effet d'en retarder la coagulation par la présure et même de l'empêcher complètement, si la dose est suffisante.

Ils attribuent alors cette réaction à l'alcalinité du sérum sanguin.

L'année suivante, Erblich annonçait brièvement que l'un de ses élèves, Morgenroth, avait obtenu une antiprésure, et à la même époque, Briot, qui effectuait aussi des recherches à ce sujet, publiait les conclusions suivantes :

« Je conclus à l'existence dans le sang de nombreux animaux, d'une substance de nature diastasique, agissant sur la présure, comme les antitoxines sur les toxines. C'est cette substance que j'ai appelée l'antiprésure ».

Quelques mois après, Morgenroth (46), exposait les résultats d'essais d'immunisation, qu'il avait entrepris sur deux chèvres, à l'aide de la présure.

En 1902, Mesnil (43), à la suite de recherches sur la digestion intracellulaire des actinies, donne la valeur antiactinoprésurante de différents sérums sanguins.

La même année, Korschun (37), signale la possibilité d'obtenir une antiantiprésure, en injectant à des animaux du sérum de cheval, qui, naturellement, est très antiprésurant.

En 1904, M. Javillier (38) fit une première application pratique de cette antidiastase. Il l'employa pour différencier la présure animale de la présure végétale. Il montra que présures animale et végétale, ne donnent pas des anticorps identiques, alors que deux présures végétales, injectées à des animaux, déterminent la formation dans leur sang, de deux antiprésures, qui ne sont pas essentiellement différentes.

En 1906, Sellier (54) publie un travail sur le pouvoir antiprésurant du sérum sanguin des animaux inférieurs.

En 1907 et 1911, Jacoby (34, 35) fait quelques remarques sur la combinaison obtenue en mélangeant la présure avec l'antiprésure. Il parvient, dans ce liquide inactif, à libérer la diastase, par addition de doses convenables d'acide chlorhydrique.

En 1914, Briot (13) fait, à la Société de Biologie, une courte communication, dans laquelle il compare, par une méthode nouvelle et à l'aide de la présure, deux voies d'immunisation : les voies sous-cutanée et intrapéritonéale.

Mes recherches ne sont que la suite naturelle de ce travail, le développement de cette communication.

Mon intention n'est pas de faire une étude complète de l'antiprésure, mais il me semble indispensable, pour la compréhension de la suite, de résumer, aussi brièvement que possible, nos connaissances à ce sujet.

L'antiprésure existe normalement dans le sérum sanguin de nombreux animaux, depuis les êtres inférieurs jusqu'aux mammifères ; on la trouve aussi dans le sang de l'homme.

Sa valeur s'exprime généralement, et c'est ainsi que je l'ai toujours fait au cours de ce travail par : **la quantité de présure à 1 : 20.000 annihilée par un centimètre cube de sérum sanguin.**

L'activité des diastases, ne pouvant se concevoir qu'en fonction du temps et de la température, j'entends par une présure à 1 : 20.000, une liqueur diastasique, capable de coaguler 20.000 fois son volume de lait en 40 minutes et à 40 degrés.

La coagulation est considérée comme faite, dès l'apparition de flocons de caséine visibles à l'œil nu.

Le sérum sanguin des différents animaux renferme naturellement des quantités extrêmement variables de cette antidiastase.

Briot donne les chiffres suivants :

Espèces animales	Quantité de présure à 1 : 20.000 neutralisée par 1 cm ³ de sérum
Porc.....	1/13 à 1/20 c.c.
Cheval.....	1 19 à 1/25 —
Veau.....	1/300 à 1/500 —
Jeune lapin de 14 jours.....	1/300 —

Poule	1/500	c.c.
Mouton.....	1/700	—
Bœuf et vache.....	1/500 à 1/700	—
Lapin adulte	1/1200	—
Chèvre.....	1/2000	—

Il remarque que tous ces animaux sont producteurs de présure sans toutefois chercher une corrélation entre la force antiprésurante du sérum de l'animal et la richesse en présure de son estomac.

L'injection de présure aux animaux provoque, selon la loi générale, une augmentation du pouvoir antiprésurant d'autant plus facile à observer que l'on s'adresse, à cet effet, aux animaux naturellement peu antiprésurants, comme la chèvre ou le lapin. Cette augmentation se fait assez lentement, pour arriver à un maximum (1/10 environ) difficile même à atteindre.

Cette antidiastase présente tous les caractères d'une substance diastasique, en effet :

Elle est précipitable par l'alcool fort, par le sulfate d'ammoniaque ;

Elle ne dialyse pas ;

Elle est détruite à une température d'environ 62°, maintenue pendant une heure.

Les lois de son action, comme pour les enzymes, sont profondément modifiées par la présence de certains sels. Le phosphate disodique la favorise, le chlorure de calcium, le chlorure de potassium la gênent.

Son action sur la présure : L'antiprésure agit sur la présure à la manière d'une antitoxine sur une toxine.

Si nous ne pouvons pas pénétrer ce phénomène d'une façon intime, la science ne nous permettant pas encore de concevoir exactement diastase et antidiastase, nous pouvons au moins en constater aisément les effets. Or, lorsque l'on mélange de la présure convenablement diluée, avec un sérum sanguin, antiprésurant, soit naturellement, soit rendu tel par immunisation, une partie de la présure est annihilée. Cette disparition est facile à mettre en évidence avec du lait.

Il y a eu, en quelque sorte, une combinaison, une neutralisation réciproque entre la diastase et l'antidiastase. Et le sérum employé inhibe une quantité de présure d'autant plus forte qu'il était plus antiprésurant ; il y a donc proportionnalité.

Cette union ne se fait pas immédiatement d'une façon complète. Il faut, pour arriver à un état d'équilibre stable, un contact d'une heure environ.

Je signale que le même phénomène se produit avec la toxine diphtérique et son antitoxine, ainsi que l'a montré Cobbett (21) et c'est là une preuve qui vient encore confirmer l'analogie qui existe entre les antidiastases et les antitoxines.

Mesure du pouvoir antiprésurant

On peut représenter par un chiffre la valeur du pouvoir antiprésurant d'un sérum sanguin.

Ce chiffre, ainsi que je l'ai déjà dit, correspond à la quantité de présure à 1 : 20.000 annihilée par 1 cm³ de sérum sanguin.

Il peut encore s'établir par comparaison avec une unité de présure convenablement choisie ; cette dernière méthode fut employée par M. Javillier.

Quelle que soit la manière employée pour exprimer les résultats, la détermination antiprésurante peut se faire selon deux procédés. L'un est dû à Morgenroth et l'autre à Briot.

Méthode de Morgenroth : Elle consiste à déterminer la plus petite quantité de présure capable, en présence de sérum à doser, d'amener la coagulation, quand, après plusieurs heures d'action à basse température, le lait est porté à 35°-40°. Morgenroth opère comme il suit :

Dans des tubes à essai, il introduit un volume connu du sérum à doser, des quantités croissantes d'une dilution de présure à titre diastasique connu et du lait. Le premier tube renferme par exemple 1/1200 de présure à 1 : 20.000, 1 cm³ de sérum et 20 cm³ de lait. Les autres ne diffèrent de celui-ci que par des doses de 1/1000, 1/900, 1/800 de présure. Des tubes témoins sont établis, dans lesquels le sérum sanguin est remplacé par de l'eau salée à 7 0/00.

Le tout est, après mélange, abandonné à la glacière pendant plusieurs heures.

Le sérum agit alors sur la présure, il en annihile une quantité proportionnelle à sa force antiprésurante, tandis que la diastase en excès, à cette température, ne coagule pas le lait.

Quelques heures après, tous les tubes sont portés à la température de 35°-40°. Seuls coagulent alors, immédia-

tement, ceux qui contiennent de la présure en excès.

Il devient alors facile de déterminer quelle a été la plus petite quantité de présure agissant sur le lait et par différence de trouver la quantité de présure annihilée par 1 cm³. de sérum sanguin.

Morgenroth prenait la précaution d'opérer à basse température (ce qui rend cette détermination longue) pour se mettre à l'abri de l'objection chimérique d'une destruction partielle de la présure pendant son action sur le lait à 35°-40°.

Cependant, si l'on a soin de se placer dans certaines conditions déterminées par Briot, il est facile de vérifier qu'il n'en est rien.

Méthode de Briot : Cette méthode plus simple emploie un procédé différent pour arriver aux mêmes résultats.

Je l'ai employée au cours de mes expériences, pour doser et suivre le pouvoir antiprésurant des sérums sanguins. Je dois donc la décrire avec détails.

Le but cherché est le même : déterminer la quantité de présure à 1 : 20.000 annihilée par 1 cm³ de sérum.

La condition essentielle, pour mener à bien cette détermination, est d'avoir à sa disposition une présure à 1 : 20.000, exactement titrée et toujours semblable à elle-même.

Briot employait la présure liquide Ch. Hansen, de Copenhague. Les présures liquides ont l'inconvénient de baisser assez rapidement de titre, aussi j'ai toujours

préparé extemporanément la présure au moyen d'une poudre de présure de conservation irréprochable.

Cette poudre, à l'analyse, renfermait environ 95 0/0 de chlorure de sodium et 5 0/0 de matières organiques. Sa solution dans l'eau était neutre.

Chaque fois que je voulais faire une détermination, je pesais exactement une quantité toujours identique de poudre. Je la dissolvais dans de l'eau distillée, en quantité suffisante pour obtenir une présure à 1 : 20.000, diluée, selon les sérums sanguins à doser, au 1/10, 1/20, 1/50, 1/100.

La solution était filtrée sur papier.

La quantité de poudre à peser pour obtenir cette présure à 1 : 20.000 avait été déterminée par l'étude des durées de coagulation de laits normaux, c'est-à-dire de laits purs et crus, à acidité moyenne, exprimée en acide lactique, de 1 gr. 80 0. 00, mesurée avec la soude N/10, en présence de phtaléine du phénol.

Cette préparation minutieuse de la présure est absolument indispensable, pour rendre les résultats obtenus comparables entre eux.

La difficulté de l'approvisionnement en lait, à Paris, fit que je fus obligé d'employer des laits assez différents.

En hiver, le lait était tout à fait normal, c'est-à-dire cru et à acidité normale, mais au printemps et en été, il était presque toujours pasteurisé. Aussi, les durées de coagulation, sous l'influence de doses identiques de présure, étaient assez variables. Ceci du reste, grâce à la technique employée, ne change aucunement les résultats obtenus.

Technique. — On détermine d'abord, avec des doses connues de présure, les durées de coagulation d'un volume déterminé de lait.

Dans 4 tubes à essai, propres et secs, on introduit 0 cm³ 5 d'eau physiologique et 10 cm³ de lait mesurés exactement. Les tubes sont mis au bain-marie à 40°. Quand le contenu des tubes est à la température du bain-marie, ce qui demande 5 minutes environ, on laisse tomber dans chacun d'eux, au moyen d'un compte-gouttes normal I, II, III, IV, gouttes de présure diluée au 1/50 par exemple. Soit 1/1000, 1/500, 1/333, 1/250 de présure à 1 : 20.000. On mélange et note exactement l'heure. Cette opération doit être menée très rapidement.

Au fur et à mesure des coagulations, on note à nouveau l'heure.

Avec un lait normal et pour les dilutions choisies dans mon exemple, il faut environ 20 minutes pour que, dans le tube ayant reçu 1/1000 de présure, le lait caille, et réciproquement 10 minutes, 6 minutes 30 secondes, 5 minutes pour les autres.

Or, quand les coagulations se font avec cette vitesse, c'est-à-dire dans un temps compris entre 5 et 20 minutes, la loi de proportionnalité se vérifie aussi exactement que possible. Et alors, par la simple durée d'une coagulation d'un même volume de lait, on peut déterminer, par le calcul, la quantité inconnue de présure ayant agi.

Supposons qu'une dose X de présure ait fait cailler 10 cm³ du même lait en 8 minutes ; cette dose sera de $20,8 = 2$ gouttes 5, de présure à 1 : 20.000, diluée au

1/50, chaque goutte représentant 1/1000 de présure à 1 : 20.000 ; elle sera alors de :

$$1/1000 \times 2,5 = 1/400$$

Cette première détermination se mène de pair avec la suivante, pour laquelle il faut employer la même présure et le même lait.

Elle consiste à ajouter, dans les mêmes conditions, des doses croissantes de présure, à des tubes identiques aux premiers, mais dans lesquels 0 cm³ 5 d'eau physiologique sont remplacés par 0 cm³ 5 de sérum sanguin.

L'antiprésure du sérum agit sur la présure, le lait dans un certain nombre de ces derniers tubes ne coagule pas, et coagule dans les autres, avec un retard très marqué sur les témoins.

Par exemple, les coagulations du lait dans les tubes témoins se faisaient en :

Présure diluée au 1/50	Eau physiologique	Lait	Durée de la coagulation
I goutte	0 cm ³ 5	10 cm ³	20 minutes
II »	»	»	10 »
III »	»	»	6 » 50 secondes
IV »	»	»	5 »

tandis que, dans les mêmes conditions, en présence du sérum sanguin, les durées de coagulation deviennent :

Présure diluée au 1/30	Sérum sanguin	Lait	Durée de la coagulation
II gouttes	0 cm ³ 5	10 cm ³	Aucune coagulation ap. 2 h.
III »	»	»	25 minutes
IV »	»	»	10 »
V »	»	»	7 »

On peut alors dire que la quantité de présure libre qui fait coaguler le lait dans le tube III en 25 minutes est de : $20/25 = 0$ goutte 80, et la quantité de présure annihilée par 0 cm³ 5 de sérum est de $3 - 1,80 = 2$ gouttes 20.

Pour le tube IV, cette quantité est de :

$20/10 = 2$ gouttes. 0 cm³ 5 de sérum annihile donc $4 - 2 = 2$ gouttes de présure.

Pour le tube V, la quantité de présure libre qui fait cailler le lait en 7 minutes est de $20/7 = 2$ gouttes 85, et celle annihilée de $5 - 2,85 = 2$ gouttes 15.

En moyenne 0 cm³ 5 de sérum annihile 2 gouttes 17 de présure à 1 : 20.000 diluée au 1/50, 1 cm³ annihile 4 gouttes 34, soit chaque goutte représentant 1/1000 de présure $1/1000 \times 4,34 = 1/230$.

Le pouvoir antiprésurant du sérum sanguin est donc de 1/230.

Cette opération, longue à décrire, est très simplement réalisée. Toutes les précautions indiquées ont leur utilité ; il faut les suivre exactement, pour pouvoir comparer utilement les résultats obtenus.

Lorsqu'il s'agit de déterminer des pouvoirs antiprésurants faibles, compris par exemple entre $1/800$ et $1/400$, les dilutions de présure seront faites au $1/50$ ou au $1/100$. Il suffit, dans ces conditions, pour que les durées des coagulations soient comprises entre 5 et 20 minutes, de diminuer le volume du lait.

Au contraire, lorsqu'après traitement immunisant, ces pouvoirs sont devenus 5 ou 10 fois plus élevés, la dilution de la présure sera faite au $1/10$ ou au $1/20$, et le volume du lait augmenté.

Cette technique conduit à des chiffres qui n'ont pas la prétention d'être d'une exactitude mathématique, mais qui sont cependant suffisamment précis pour qu'on puisse se faire une idée nette des progrès réalisés par l'immunisation.

J'ai, avec un sérum de cheval, effectué par cette méthode un grand nombre de mesures antiprésurantes, et je suis toujours arrivé, quel que soit le lait employé, à obtenir des résultats semblables.

Le pouvoir antiprésurant est ainsi déterminé sans qu'il y ait eu de contact préalable entre le sérum et la diastase. Si l'on réalise ce contact, en abandonnant dans les tubes le sérum et la présure pendant une heure, et que l'on ajoute seulement alors le lait porté à 40° , l'indice antiprésurant devient, comme je l'ai déjà dit, plus élevé ; il double sensiblement.

Les déterminations, pour l'étude de l'immunisation, ont toujours été faites dans les mêmes conditions, c'est-à-dire en employant cette méthode, et sans qu'il n'y ait

eu un contact préalable entre le sérum et la présure.

Les résultats peuvent donc utilement se comparer entre eux.

M. Javillier (36), en 1904, emploie, pour exprimer le pouvoir antiprésurant, une méthode un peu différente. Les chiffres qu'il donne, en effet, ne représentent plus la quantité de présure à 1 : 20.000, annihilée par un centimètre cube de sérum, mais ils sont établis par comparaison avec une unité de présure convenablement choisie.

Cette unité est la quantité de diastase capable de coaguler 10 cm³ de lait en 15 minutes et à 41°, et il donne alors la valeur de 1 au sérum dont un centimètre cube inhibe l'action de l'unité de présure.

Il employait à cet effet une présure végétale (suc de luzerne filtré sur bougie) et un lait stérilisé à 100°.

La mesure du pouvoir antiprésurant reste la même ; seule la manière d'exprimer les résultats est différente.

ETUDE DU MÉLANGE DE LA PRÉSURE AVEC L'ANTIPRÉSURE

L'étude des toxines et des antitoxines, des venins et des antivenins, avait permis de montrer que, dans le mélange inactif de ces deux substances, il est possible de faire, par différents procédés, réapparaître l'un ou l'autre de ces deux corps.

En 1895, Calmette (16) parvient dans le mélange de venin et de sérum antitoxique, à libérer partiellement le venin par un chauffage de 30 minutes à 68°.

En 1905, Morgenroth (63) arrive aux mêmes résultats, toujours à l'aide de venin, en ajoutant au mélange de l'acide chlorhydrique et en le portant à une température de 100°. L'antitoxine est détruite, et il récupère, dit-il, totalement la toxine.

En 1907, Calmette et Massol (17) arrivent à des conclusions semblables en faisant, cette fois, agir l'alcool sur le mélange.

Le même phénomène se produit, comme je vais le montrer, avec un mélange de présure et d'antiprésure ; et c'est une autre confirmation de la justesse de l'assimilation des diastases aux toxines et aux venins.

En 1907 et en 1911, Jacoby (34, 35) fit les premières recherches à ce sujet. Il parvint à réactiver de la présure, annihilée par du sérum de cheval, en ajoutant au mélange de l'acide chlorhydrique. Cette réactivation se manifeste quelquefois 24 heures encore après le contact de la présure et de l'antiprésure.

L'acide, selon cet auteur, détruit entièrement l'antiférent, et si l'on neutralise l'acidité, la diastase, mise en liberté, peut être à nouveau inactivée avec du sérum antiprésurant.

Briot (12) reprit ces essais en 1914, et arriva à des résultats semblables, sans toutefois parvenir à remettre en évidence toute la présure entrée en jeu ; et il conclut que « la présure n'était pas détruite, mais entrée en « combinaison, ou en adsorption avec les éléments du « sérum. L'acide chlorhydrique, modifiant l'état d'équilibre, libère cette présure ».

Sur la suggestion de M. Briot, j'ai essayé d'attaquer le mélange inactivé, d'une autre manière ; en cherchant cette fois à remettre l'antiprésure en liberté.

La présure est, en effet, détruite par un chauffage de 1 heure à 52°, tandis qu'il faut pour détruire l'antiprésure dans les mêmes conditions, une température de 62°.

Et ceci pouvait permettre de penser que le mélange inactif, chauffé une heure à 52°, pourrait redevenir antiprésurant.

Schwarz, (55) ayant montré que la pepsine chauffée quelques minutes à température élevée, se transformait

en antipepsine, je me suis d'abord assuré qu'il n'en était pas ainsi pour la présure.

La diastase que j'employais (au 1.20.000 et diluée au dixième) chauffée pendant une heure à 52°, devenait en effet absolument inactive sur le lait, sans toutefois manifester de propriété antiprésurante.

Je faisais alors la mesure antiprésurante d'un sérum de cheval, source d'antiprésure, avec et sans contact préalable avec la présure. Puis, un volume déterminé de ce sérum était en quelque sorte saturé de présuré, de manière qu'après une heure de contact, le mélange soit encore très actif sur le lait.

Cette solution contenant : présure-antiprésure et présure libre, était chauffée, selon les cas, à des températures de 52°, 55° et 58°, pendant une heure.

En même temps, par comparaison, je portais à la même température le même sérum de cheval, dilué dans les mêmes proportions, avec une solution de chlorure de sodium, au même titre que la présure.

Puis de nouvelles déterminations antiprésurantes étaient faites sur ces deux sérums, avec et sans contact, avec la diastase.

Dans tous les cas, je suis arrivé à remettre en liberté une partie de l'antiprésure, et le tableau suivant résume les résultats que j'ai obtenus avec des sérums de chevaux différents :

Pouvoir antiprésurant du sérum de cheval		Pouvoir antiprésurant de sérum de cheval chauffé 1 heure		Pouvoir antiprésurant du sérum de cheval saturé de présure et chauffé une heure	
sans contact	avec contact	Températ.	sans contact	sans contact	avec contact
1/36	1/21	52°	1/41	1/95	
1/45	1/16	52°	1/56	1/129	
1/45	1/15	55°	1/66	1/125	
1/30	1/8	58°	1/65	1/70	1/33

De ces expériences, il résulte donc que la combinaison de la présure avec l'antiprésure, se fait sans destruction réciproque puisque, dans un tel mélange, on peut, au moyen de la chaleur, remettre de l'antiprésure en liberté.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE L'IMMUNISATION AU MOYEN DE LA PRÉSURE

J'ai rappelé précédemment que les toxines microbiennes, introduites dans l'organisme, provoquent la production d'anticorps « les antitoxines » dont la présence est facile à démontrer surtout dans le sang.

Si l'on répète les injections d'antigène à intervalles déterminés, les anticorps sont alors produits, après un certain temps, en quantité suffisante pour déterminer l'immunisation. C'est-à-dire que l'organisme peut, à ce moment, résister à des doses mortelles de toxines ; il est immunisé.

Le degré de l'immunisation obtenue s'exprime au moyen d'unités, déterminées par des essais physiologiques et qui donnent une idée de la valeur antitoxique du sérum.

Je ne parlerai pas ici des différentes hypothèses

émises sur le mécanisme de l'immunisation ; cette question, extrêmement complexe, sort du cadre que je me suis proposé.

Mais je dois cependant rappeler quelques faits indispensables, servant de base à la méthode que j'ai employée.

Ehrlich et Brieger (28), en 1893, signalèrent que les antitoxines passent dans le lait des animaux immunisés.

En 1896, Salomonsen et Madsen (53) montrèrent, à l'aide de la toxine diphtérique, injectée à une jument, que la teneur en antitoxine du lait et du sérum sanguin de l'animal, est parallèle. Et ceci leur permit de suivre au jour le jour la marche d'une immunisation, et de la représenter par une courbe.

Morgenroth (46), en 1900, constata le même parallélisme pour la teneur en antiprésure du sérum et du lait de ses animaux. Il injecta de la présure à deux chèvres, et chaque jour il détermina, par son procédé, la plus petite quantité de présure capable de coaguler 10 cm³ de lait de chèvre. Au fur et à mesure de l'immunisation, cette quantité augmentait, et ceci lui permit de représenter aussi ses résultats par une courbe.

Or, qu'il s'agisse de l'antitoxine, ou de l'antidiastase, l'allure générale du graphique est identique, ce qui permet de supposer que l'organisme se comporte d'analogue façon envers la présure et une toxine.

Cependant, je dois signaler une légère différence entre les deux traitements. A la suite d'une injection de toxine, la teneur du sérum en antitoxine baisse beau-

coup, pour se relever ensuite et atteindre un maximum, tandis qu'après une injection de présure l'on n'observe pas cette chute, mais au contraire une augmentation plus ou moins immédiate.

Cette similitude d'action entre la présure et les toxines pouvait alors faire songer à l'emploi de cette diastase pour l'étude de l'immunisation.

C'est ce que prouva et réalisa Briot (12) en 1914. Il entreprit, pour la première fois, la comparaison entre deux voies et deux modes d'immunisation.

Mes expériences ont été la suite de ces travaux.

Briot voulut comparer la voie sous-cutanée à la voie péritonéale et voir quelle serait l'augmentation de l'anti-présure dans le sérum sanguin après injection de présure à des animaux, aux uns, d'une façon journalière et par petites doses, aux autres, d'une façon hebdomadaire, et par doses massives.

Ces expériences furent tentées sur des lapins et des cobayes. Briot déterminait avant le traitement le pouvoir antiprésurant normal du sang de l'animal, et le représentait par le chiffre 1. Ceci lui permettait d'exprimer ensuite facilement quelle avait été après le traitement, l'augmentation de l'antiprésure dans le sérum sanguin.

Par exemple : le sérum d'un animal neuf accuse un pouvoir antiprésurant de $1/600$, le traitement le fait devenir $1/50$; le rapport $600/50 = 12$ permet de dire que le pouvoir antiprésurant est passé de 1 à 12.

En exprimant ainsi les résultats, Briot montra qu'après un traitement de deux mois, des lapins ayant reçu sous la peau des injections hebdomadaires de

10 cm³ de présure, voient le pouvoir antiprésurant de leur sang passer de **1** à **12,5**, tandis qu'il passe de **1** à **14** chez des animaux traités dans des conditions identiques par la voie intrapéritonéale.

Au contraire, d'autres lapins ayant reçu, tous les jours, pendant deux mois également, 1 cm³ 5 de présure sous la peau, subissent une augmentation antiprésurante de leur sang de **1** à **26**, et ceux injectés dans le péritoine de **1** à **107**.

Une autre série d'expériences effectuées dans les mêmes conditions sur des cobayes, lui permet de constater des résultats tout à fait identiques, et il en conclut que :

« Le mode d'immunisation le plus favorable paraît « être l'immunisation par petites doses journalières, par « la voie péritonéale ».

Par d'autres expériences, il resserra encore les analogies qui existent entre la présure et les toxines, quant à l'immunisation.

Il injecta, tous les jours pendant un mois, 1 cm³ 5 de présure à des lapins : le pouvoir antiprésurant de leur sérum sanguin passa de **1** à **36**.

Dans les mêmes conditions, il inocula à d'autres animaux 1 cm³ 5 de présure inactivée par du sérum de cheval, le pouvoir antiprésurant passa de **1** à **13,5**.

Un traitement identique, effectué cette fois avec de la présure chauffée pendant une demi-heure à 55°, par conséquent presque inactive sur le lait, fit passer le pouvoir antiprésurant de **1** à **27,8**. Tandis qu'il ne passa

que de 1 à 14 après injection de présure chauffée 5 minutes à 100°. Et il concluait :

« Que pour provoquer l'apparition d'antiprésure dans » l'organisme, il n'est pas nécessaire d'inoculer la pré- » sure active, il suffit de s'adresser à cette même présure » annihilée par l'antiprésure, ou détruite par la chaleur. » Mais les résultats de ces derniers modes d'immunisa- » tion se sont montrés inférieurs à ceux que l'on obtient avec la présure intacte ».

Or, des résultats identiques s'observent avec les toxines. En effet, en 1915, Eisler et Lowenstein (27) montrent que l'on peut immuniser des cobayes et des lapins contre la toxine tétanique, en leur injectant des mélanges de toxine et d'antitoxine, neutres ou à excès d'antitoxine.

En 1916, Bruno Busson et Ernst Lowenstein (14) arrivent à des résultats analogues en employant cette fois, un mélange de toxine et d'antitoxine diphtérique.

Tout récemment, le 12 mai 1922, à l'Académie de Médecine, Jules Renault et Pierre Paul Lévy, préconisent cette méthode pour immuniser des enfants, contre la diphtérie, car elle donne, d'après eux, des réactions vaccinales faibles.

D'autre part, l'emploi des toxines atténuées par la chaleur est d'un usage courant pour déterminer l'immunisation. C'est sur ces bases solides que reposent mes expériences.

J'ai cherché, en employant cette méthode si simple, à déterminer quelle serait l'augmentation du pouvoir an-

tiprésurant du sérum sanguin des animaux, après injections de présure par différentes voies.

J'ai étudié successivement les voies intraveineuse, respiratoire et gastro-intestinale, en employant comme antigène la même présure.

Avant d'entrer dans le détail des expériences, je dois préciser quelques conditions générales commune à tous ces essais.

Choix des animaux. — Je me suis servi de lapins et de cobayes parce que le pouvoir antiprésurant de leur sérum sanguin est naturellement faible. Le prix de ces animaux relativement peu élevé, m'a permis d'établir des moyennes sur un grand nombre de sujets.

Prises de sang. — Les prises de sang, qu'il s'agisse de lapins ou de cobayes, furent faites par ponction du cœur. Les animaux étaient immobilisés sur le dos, au moyen d'un appareil à contention. La région du cœur était débarrassée des poils et lavée à l'alcool. J'enfonçais alors verticalement en passant entre deux côtes, une aiguille stérilisée par conservation dans le chloroforme paraffiné, montée sur une seringue en verre de 5 cm³, stérile, et à piston, à frottement doux. Quand l'opération est bien menée, le sang arrive rapidement dans la seringue et l'on peut prélever, en quelques instants, aux animaux 5 cm³ ou 10 cm³ de sang, sans qu'ils en ressentent la moindre gêne.

J'ai fait selon cette technique, environ cent ponctions du cœur, sans observer d'accidents.

Présure employée pour les injections. — J'ai préparé cette présure par macération d'estomacs de veau, secs, dans de l'eau salée, contenant 150 grammes de chlorure de sodium par litre. La force diastasique de cette liqueur était de 1 : 10.000 environ.

Avant les inoculations, je la débarrassais par dialyse, de la grande quantité de sel qu'elle renfermait pour en assurer la conservation, de manière à obtenir un liquide ne renfermant plus que 6 à 7 0/00 de chlorure de sodium.

La stérilisation était réalisée par filtration sur une bougie Chamberland. Ce traitement, ainsi que je m'en suis chaque fois assuré, fait perdre au liquide environ moitié de sa force diastasique.

Avant chaque inoculation, la présure était essayée au moyen du lait.

Afin d'éviter la contamination de ce soluté injectable, d'une conservation très difficile, les opérations de dialyse et de filtration étaient renouvelées avant chaque opération.

J'ai toujours déterminé le pouvoir antiprésurant des sérums sanguins selon la technique de Briot, déjà décrite avec détails.

PRODUCTION D'ANTIPRÉSURE PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE

Briot avait montré que des lapins recevant chaque semaine sous la peau 10 cm³ de présure, pendant 2 mois, voient le pouvoir antiprésurant de leur sérum sanguin passer de 1 à 12,5 en moyenne.

J'ai voulu voir comment se comporterait l'organisme, attaqué dans les mêmes conditions, par la voie intraveineuse.

Cet essai fut tenté sur trois lapins, d'un poids moyen de 1 k. 800, dont le pouvoir antiprésurant, avant le traitement était :

N° 1... 1/500 N° 2... 1/476 N° 3... 1/609

Je représenterai, ainsi que je l'ai indiqué précédemment, ces valeurs par l'unité, soit 1..

Je leur ai injecté, suivant la technique classique, dans la veine marginale externe de l'oreille, 5 cm³ de présure dialysée et filtrée sur bougie. L'inoculation était faite lentement.

La première injection fut très bien tolérée. Les animaux ne présentèrent aucune réaction notable.

La deuxième injection fut faite à une semaine d'intervalle. Elle fut également bien supportée. Mais les animaux avaient, pendant ces 8 jours, sensiblement maigri.

La troisième injection, faite la semaine suivante, c'est à-dire 15 jours après la première, donna lieu, de la part des 3 animaux, à des réactions importantes.

Cinq minutes après l'inoculation, les lapins semblaient abattus, restaient immobiles dans un coin de leur cage et leur respiration était accélérée. Cet état dura deux heures environ, puis petit à petit ces phénomènes se dissipèrent, et le lendemain tout semblait rentré dans l'ordre.

Une semaine après cette troisième injection, les animaux dont l'amaigrissement s'était encore accentué, furent saignés par ponction du cœur.

Je déterminais le lendemain le pouvoir antiprésurant de leur sérum sanguin.

Il était déjà beaucoup plus élevé. Pour le lapin n° 1 de 1 il était passé à 27, pour le n° 2 à 13, et pour le n° 3 à 18, soit en moyenne à 19.

La quatrième injection fut effectuée le lendemain de la saignée, soit huit jours après la troisième.

Les mêmes troubles se représentèrent avec plus d'intensité que la première fois.

Le lendemain, le lapin n° 1 était trouvé mort, puis successivement, les 4^e et 6^e jours après, moururent les lapins n°s 2 et 3.

Je fis l'autopsie de ces deux derniers animaux. Je n'ai trouvé aucune lésion interne importante. Le tube

digestif était vide, le foie et les poumons normaux. La rate était hypertrophiée. Je fis des frottis de foie et de rate dans lesquels j'ai remarqué la présence de cocci peu nombreux et très petits.

Dans ces conditions, ne pouvant déterminer exactement si la mort des animaux était due au traitement ou à une infection, si commune chez le lapin, je résolus de recommencer ces expériences.

C'est ce qui fait l'objet du chapitre suivant.

Cependant, les résultats acquis après 3 injections, étaient déjà très intéressants. Le pouvoir antiprésurant s'était accru d'une façon très nette. Il dépassait le chiffre obtenu par Briot après un traitement sous-cutané beaucoup plus long.

L'on pouvait aussi déjà constater les différences très notables qui existent entre des animaux supportant le même traitement. Les uns semblent très sensibles à l'immunisation, et les autres beaucoup plus réfractaires. J'ai fait la même remarque au cours de toutes les expériences suivantes.

Production d'antiprésure par la voie intraveineuse

Lapins	Pouvoir antiprésurant avant le traitement		Après 3 injections de 5 cm ³ de présure	
N° 1	1/500	1	1/18	27
N° 2	1/476	1	1/36	13
N° 3	1/609	1	1/33	18
Moyenne		1		19

J'ai résumé, dans le tableau précédent, les valeurs antiprésurantes obtenues, ce qui permet de se rendre compte clairement de la marche de l'immunisation.

Trois injections intraveineuses de 5 cm³ de présure ont donc, en moyenne, fait passer le pouvoir antiprésurant de **1 à 19**.

PRODUCTION D'ANTIPRÉSURE PAR LA VOIE INTRAVEINEUSE ET COMPARAISON AVEC LA VOIE SOUS-CUTANÉE

Les résultats précédents avaient montré que la voie intraveineuse semblait plus productive en antiprésure que la voie sous-cutanée, mais la mort des animaux avait fâcheusement arrêté le cours des expériences.

Je recommençai, mais en cherchant cette fois, à établir une comparaison avec la voie sous-cutanée.

Afin d'éviter les accidents observés qui, peut-être, furent une raison de l'insuccès, j'entrepris l'immunisation avec des doses plus faibles de présure.

Trois lapins furent traités par la voie intraveineuse, tandis que deux autres recevaient sous la peau, le même jour, les mêmes doses de la même présure. Les prises de sang et les mesures du pouvoir antiprésurant étaient faites ensemble.

Je me plaçais donc dans les meilleures conditions possibles pour mener à bien cette comparaison.

Les lapins n° 8, 9 et 10, destinés au traitement intra-

veineux, avaient un pouvoir antiprésurant sanguin réciproquement égal à :

N° 8..... 1/650 n° 9..., 1/537... n° 10..... 1/500
et les lapins n° 6 et n° 11, devant recevoir des inoculations sous-cutanées :

n° 6..... 1/600 n° 11..... 1/500

Tous ces chiffres étant représentés par l'unité, soit 1.

Les trois premières injections furent de 2 cm³ 5, les uns recevant la diastase dans la veine de l'oreille, les autres par injections sous-cutanées, dans la région abdominale.

Toutes ces inoculations furent bien supportées. Les animaux qui, après la première injection, avaient un peu perdu de leur poids, ne tardèrent pas à augmenter d'une façon normale. Cependant, je dois constater que si les injections sous-cutanées passaient absolument inaperçues, une courte réaction suivait toujours les injections intraveineuses. La respiration des lapins ainsi traités était toujours accélérée, pendant une demi-heure environ.

J'ai, 7 jours après la troisième injection, c'est-à-dire 3 semaines après le début du traitement, saigné les animaux par ponction du cœur, et déterminé, le lendemain, le pouvoir antiprésurant de leur sérum sanguin.

Pour les animaux n^{os} 8, 9 et 10 il passait de 1 à 4,5 — 9,9 et 5,3 soit en moyenne à 6,5.

Tandis que pour les témoins injectés sous la peau, il était devenu pour le n° 6, 9,8 et pour le n° 11, 4,7 soit en moyenne 7,2.

Ces deux moyennes sont comparables, et l'on peut

aussi remarquer les différences très sensibles qui existent d'un animal à un autre, ce qui montre la nécessité de l'établissement de moyennes portant sur un assez grand nombre d'animaux.

Le lendemain de la saignée, c'est-à-dire 8 jours après la troisième injection, j'ai continué le traitement, mais en inoculant cette fois 5 cm³ de présure.

Les 5^e et 6^e inoculations furent faites dans les mêmes conditions, à une semaine d'intervalle.

En employant cette quantité de présure, la réaction, suivant les injections intraveineuses, s'accrut sensiblement, alors que les inoculations sous-cutanées étaient toujours admirablement tolérées.

Huit jours après la 6^e injection, c'est-à-dire 6 semaines après le commencement du traitement, j'ai, pour la seconde fois, saigné les animaux et déterminé la force antiprésurante de leur sérum sanguin.

Cette fois ce pouvoir était devenu pour les lapins n^{os} 8, 9 et 10, réciproquement égal à 8,7 — 16 et 6, soit à 10,3 en moyenne.

Et pour les animaux n^{os} 6 et 11, égal à 11,1, et 4,2, soit à 7,6 en moyenne.

Il y avait donc eu, cette fois, une petite augmentation, en faveur du traitement par la voie intraveineuse.

Subitement le lapin n^o 10, qui semblait être en excellente santé, maigrit et mourut en quelques jours, vraisemblablement d'infection.

J'ai laissé ensuite les autres animaux au repos et je n'ai effectué la 7^e inoculation que 15 jours après la sixième.

Les lapins traités par la voie sous-cutanée, ne réagirent alors aucunement, même localement.

Le lapin n° 9 supporta aussi très bien cette injection intraveineuse. Il n'en fut pas de même pour le n° 8.

Ce lapin, 10 minutes environ après avoir reçu 5 cm³ de présure dans le sang, s'affaissa dans sa cage, comme épuisé et incapable de se tenir debout sur ses pattes. Sa respiration était très fortement accélérée, ses yeux un peu exorbités et les quelques tentatives qu'il faisait pour se redresser demeuraient vaines.

Cet état persista pendant un quart d'heure environ, puis l'animal sembla reprendre des forces; il se redressa et même mangea.

Subitement, une heure après cette première crise, les mêmes phénomènes se reproduisirent. Le lapin, retiré de sa cage, fit deux ou trois bonds convulsifs en criant, puis retomba foudroyé.

Cette deuxième crise avait duré à peine deux minutes.

Je fis l'autopsie immédiatement. Les poumons étaient exsangues, le tube digestif congestionné. Du sang, prélevé dans le cœur au moyen d'une pipette, ne se coagula partiellement qu'une demi-heure après.

Cet animal, sensibilisé à l'albumine de la présure, avait présenté un phénomène typique d'anaphylaxie, assez rare chez le lapin.

La 8^e injection fut faite au lapin n° 9, et aux lapins n° 6 et n° 11, sans incident, une semaine après la 7^e, puis 8 jours après j'ai saigné pour la 3^e fois les animaux.

Le pouvoir antiprésurant du sérum du lapin n° 9 (voie intraveineuse) était passé à **14,5**.

Il était devenu pour les animaux n° 6 et n° 11 égal à **11,3** et **4,6**, soit en moyenne **7,9**.

Donc après un traitement de deux mois comprenant 8 inoculations, il y avait eu une augmentation du pouvoir antiprésurant en faveur de la voie intraveineuse. Et ceci vint confirmer les résultats obtenus dans la première série d'expériences.

Trois semaines après la fin de ce traitement, j'ai repris pour la quatrième fois du sang aux lapins, par ponction du cœur.

Le pouvoir antiprésurant de leur sérum sanguin avait déjà sensiblement diminué.

Il était devenu **11,9** pour le lapin n° 9, et réciproquement **5,5** et **2,1** pour les lapins n° 6 et n° 11.

Le tableau suivant contient toutes les mesures antiprésurantes effectuées, à l'aide desquelles j'ai pu déterminer les moyennes.

Production d'antiprésure par la voie intraveineuse et comparaison avec la voie sous-cutanée (lapins)

Voie intraveineuse

Lapins	Pouvoir antiprésurant normal		Après 3 injections		Après 6 injections		Après 8 injections		3 semaines après la fin du traitement	
N° 8	1/650	1	1/144	4.5	1/74	8.7				
N° 9	1/537	1	1/54	9.9	1/33	16.2	1/37	14.5	1/45	11.9
N° 10	1/500	1	1/94	5.3	1/82	6				
Moyenne		1		6.5		10.3		14.5		11.9

Voie sous-cutanée

Lapins	Pouvoir antiprésurant normal		Après 3 injections		Après 6 injections		Après 8 injections		3 semaines après la fin du traitement	
N° 6	1/600	1	1/61	9.8	1/54	11.1	1/53	11.3	1/108	5.5
N° 11	1/500	1	1/105	4.7	1/119	4.2	1/407	4.6	1/232	2.4
Moyenne		1		7.2		7.6		7.9		3.8

En même temps que je faisais ces expériences, j'ai inoculé, par voie sous-cutanée, 7 cobayes avec la même présure.

Les injections étaient de 3 cm³. Le traitement fut aussi d'une durée de 2 mois.

Comme les lapins traités dans les mêmes conditions, les cobayes supportèrent parfaitement ce mode d'inoculation.

Des saignées furent faites après les 3^e, 6^e et 8^e injections, et 3 semaines après la fin du traitement.

En moyenne, le pouvoir antiprésurant passa de 1 à 4,1 puis 5,9 pour arriver à 7,5 après la 8^e injection.

Ces résultats sont tout à fait semblables à ceux obtenus au moyen de lapins, et viennent renforcer la valeur de la moyenne obtenue.

Le tableau suivant résume aussi clairement que possible la marche de ces immunisations.

Production d'antiprésure par la voie sous-cutanée (cobayes)

Cobayes	Pouvoir antiprésurant normal		Après 3 injections		Après 6 injections		Après 8 injections		3 semaines après la fin du traitement	
N° 1	1/315	1	1/156	2	1/74	4.2				
N° 2	1/350	1	1/175	2	1/145	2.4	1/115	3	1/120	2.9
N° 4	1/416	1	1/108	3.8	1/78	5.3	1/108	3.8	1/133	3.1
N° 5	1/311	1	1/59	5.2	1/48	6.4	1/42	7.4		
N° 6	1/455	1	1/128	3.5	1/90	5	1/63	7.2		
N° 7	1/350	1	1/166	2.1	1/73	4.7	1/50	7	1/68	5.1
N° 8	1/350	1	1/34	10.2	1/26	13.4	1/21	16.6	1/34	10.2
Moyenne		1		4.1		5.9		7.5		5.3

De cette expérience, l'on peut donc conclure que l'immunisation par la voie intraveineuse produit une quantité d'antidiastase dans le sang, plus grande que celle observée à la suite du traitement sous-cutané.

Mais la réaction de l'organisme est aussi beaucoup plus intense, les accidents plus fréquents.

PRODUCTION D'ANTIPRÉSURE PAR LA VOIE RESPIRATOIRE ET COMPARAISON AVEC LA VOIE SOUS-CUTANÉE

Besredka, en janvier 1920 (3) montra pour la première fois que l'introduction, par la voie trachéale, dans le poumon, d'antitoxines diphtérique ou tétanique, réalise une immunisation passive, pouvant durer une huitaine de jours.

Il réussit même, chez des animaux sensibilisés à déchaîner, par cette voie, le choc anaphylactique.

Quelques mois après, en juin 1920 (4), il reprit cette étude, cherchant cette fois, à l'aide de toxines et de cultures microbiennes, à obtenir une immunité active.

Le filtre pulmonaire, lorsqu'il s'agissait d'antigènes contenant des éléments figurés, était modifié et rendu perméable par injection préalable de quelques centimètres cubes de bile de bœuf. Aucune modification n'était nécessaire pour l'injection de substances toxiques solubles. Il parvint ainsi à obtenir une immunisation active et d'expériences faites à l'aide de bacilles tuberculeux tués, il conclut que « les injections par la voie tra-

chéale donnent naissance à des anticorps beaucoup plus abondants et persistants que ceux que l'on obtient par n'importe quel autre mode d'immunisation ».

En 1921, Pfenninger (50) reprit ces recherches et constata que la voie pulmonaire peut produire, en quantité ne le cédant en rien aux autres voies, des agglutinines, des précipitines, des hémolysines, des bactériolysines, en un mot des anticorps.

Il préconisa même cette voie pour la production, à l'aide de grands animaux, de sérums thérapeutiques.

Le pouvoir de résorption de la muqueuse pulmonaire est en effet considérable. Des expériences de Gohier, rappelées par Pfenninger, montrent que l'on peut introduire 30 à 40 litres d'eau dans le poumon d'un cheval, avant d'en provoquer la mort.

J'ai voulu, en me servant de la présure, voir comment se comporterait cette voie d'inoculation, quant à la production dans le sang de l'antiprésure et établir une comparaison avec la voie sous-cutanée.

La technique employée pour les injections intratrachéales fut la suivante :

L'animal était fixé sur le dos, au moyen d'un appareil à contention, la tête rejetée en arrière. Le cou, débarrassé des poils, était lavé à l'alcool. J'incisais la peau, au niveau des premiers anneaux de la trachée, sur une longueur de 3 à 4 centimètres. Puis, dans la trachée, soulevée et immobilisée au moyen d'une sonde cannelée, j'introduisais obliquement entre deux anneaux, une aiguille fine, montée sur une seringue de 5 cm³ contenant de la présure dialysée et filtrée sur bougie. L'appareil à

contention était alors soulevé du côté de la tête de l'animal et j'injectais très lentement la présure. L'aiguille étant retirée, la plaie était fermée avec une agrafe de Michel.

J'entrepris cette expérience sur deux lapins, l'un, n° 3, étant inoculé de cette manière, l'autre n° 4, étant inoculé par la voie sous-cutanée.

Les pouvoirs antiprésurants avant le traitement étaient de :

N° 3... 1/550 n° 4... 1/500 ; ces chiffres représentant l'unité.

Les inoculations furent toujours effectuées à une semaine d'intervalle et les prises de sang furent faites par ponction du cœur, après la 3^e et après la 6^e injection.

L'animal destiné au traitement sous-cutané, reçut ses 6 injections de 5 cm³ sans manifester la moindre réaction. Le lapin n° 3 supporta très bien la première inoculation intratrachéale. Huit jours après, la plaie qui était déjà complètement cicatrisée, fut réouverte, et je fis la 2^e injection. Il en fut de même pour la 3^e piqure.

Trois semaines après le début du traitement, les animaux furent saignés par ponction du cœur et je déterminai le pouvoir antiprésurant de leur sang.

Il était devenu **5,2** pour le lapin inoculé par la voie pulmonaire et **10**, pour celui qui subissait le traitement sous-cutané.

Il est donc incontestable que la voie pulmonaire avait été productrice d'antiprésure.

L'expérience fut poursuivie dans les mêmes conditions pendant les trois semaines suivantes.

Huit jours après la 6^e inoculation, je pris pour la deuxième fois du sang aux animaux et je déterminai le pouvoir antiprésurant du sérum.

Je suis alors arrivé à des résultats absolument comparables. La force antidiastatique des sérums était dans les deux cas de 1/32. Ce chiffre exprimé en unités était égal à 15,6 pour l'animal n° 4 et 17,1 pour le lapin n° 3.

Trois semaines après la dernière injection, les deux lapins furent saignés à blanc. Le pouvoir antiprésurant de leur sang avait déjà sensiblement baissé ; il était devenu 6,9 pour le n° 4 et 7,6 pour le n° 3.

Le tableau suivant permet de se rendre facilement compte de la marche de l'immunisation par ces deux procédés.

Voie sous-cutanée

Lapin	Pouvoir anti-présurant normal		Après 4 injections		Après 6 injections		3 semaines après la fin du traitement	
N° 4	1/500	1	1/50	10	1/32	15,6	1/72	6,9

Voie intratrachéale

Lapin	Pouvoir anti-présurant normal		Après 3 injections		Après 6 injections		3 semaines après la fin du traitement	
N° 3	1/550	1	1/104	5,2	1/32	17,1	1/72	7,6

De cet essai, il résulte que le traitement par voie pulmonaire a été producteur d'antiprésure. Les deux animaux ont été immunisés d'une façon identique. Cependant la voie sous-cutanée garde la supériorité d'une technique beaucoup plus simple.

LA PRODUCTION D'ANTIPRÉSURE PAR LA VOIE GASTRO-INTESTINALE

Lorsqu'on passe en revue les principaux travaux de laboratoire, entrepris pendant ces 15 ou 20 dernières années, sur l'immunisation par la voie digestive, l'on constate que, malgré le nombre impressionnant d'expériences poursuivies, les résultats obtenus ne sont ni lumineux, ni indiscutables.

Les différentes recherches furent tentées à l'aide de cultures microbiennes, de toxines ou de venins introduits dans l'organisme soit par la voie gastrique, soit par la voie intestinale.

Déjà en 1901, Mercatelli (45) essayait d'immuniser des cobayes contre la peste, en leur faisant ingérer des bacilles de Yersin, tués par la chaleur.

L'année suivante, Wakulenko (61) obtient l'immunisation de lapins contre le choléra, au moyen d'émulsions microbiennes stérilisées, administrées par la voie gastrique.

En 14 jours, le taux de l'agglutination était passé de 1/60 à 1/120.

De 1904 à 1906, Tchitchkine (57,58) continue ces essais, à l'aide de bacilles typhiques, des toxines diphtérique et tétanique et arrive à des résultats positifs.

En 1907, Calmette, Guérin et Breton (18) confèrent à des cobayes l'immunité en leur faisant ingérer des cultures de bacilles tuberculeux tués par la chaleur.

Un an après, Fornario (29), sur les indications de Calmette, réalise l'immunisation antipesteuse chez le lapin et le cobaye par ingestion de cultures microbiennes stérilisées.

En 1908, Breton et Petit (7) concluent que « l'immunisation antidiphtérique peut s'obtenir, chez le cobaye, à l'aide d'ingestions ou d'inoculations rectales de cultures de bacilles atténuées par la chaleur, et qu'il est possible de provoquer, par ces moyens, la formation de substances antitoxiques dans leur sérum ».

En 1912, Courmont et Rochaix (22) prouvent que des lavements de cultures de bacilles d'Eberth tuées, confèrent aux lapins une immunisation rapide, se prolongeant pendant plusieurs mois. Ces auteurs, par la même méthode, immunisent des animaux contre le bacille pyocyanique et contre le staphylocoque.

En 1914, Lumière et Chevrotier (39) déterminent expérimentalement l'immunisation contre les septicémies éberthiennes, coli-bacillaires et paratyphiques, chez des cobayes, par l'ingestion de pilules kératinisées contenant des bacilles d'Eberth, des colibacilles, des bacilles paratyphiques, tués, desséchés et mélangés.

En 1920, Fournier et Schwartz (30), au moyen de cultures de bacilles d'Eberth, tuées par la chaleur et

administrées par la voie buccale, arrivent à des résultats identiques. Mais ils remarquent que la quantité d'anticorps produits est considérablement plus faible que celle que déterminent les injections sous-cutanées et surtout intraveineuses.

A la suite d'une longue série d'expériences effectuées de 1918 à 1920, Besredka (1,2) montre que l'on ne peut conférer aux animaux une immunité solide contre la fièvre typhoïde que si l'inoculation « per os » est précédée de l'ingestion d'une petite quantité de bile de bœuf, qui modifie la perméabilité de l'intestin, vis-à-vis de l'antigène.

Enfin, tout récemment, en avril 1922, à l'Académie des sciences, M. Nicolle et M. Conseil préconisent cette méthode pour l'immunisation préventive de l'homme contre la fièvre de Malte et ils arrivent à des résultats encourageants.

La question pourrait donc sembler jugée ; cependant l'opinion contraire a été soutenue et elle s'appuie sur des expériences strictement menées.

Le Professeur Vincent, de 1894 à 1899, ne constate, chez des animaux auxquels il avait fait ingérer des cultures de bacilles d'Eberth, aucune immunisation.

En 1911, Panisset (48) ayant fait à des animaux des inoculations rectales de toxine tétanique et de venin de cobra ne voit pas apparaître d'anticorps dans le sang des animaux traités.

Bruce, Leishman et Wright, (15) à « l'Antityphoid Committee », en 1913, arrivent aux mêmes conclusions quant à l'immunisation antityphique selon ce procédé.

En 1916, Tremolières, Lœw et Maillart (59) constatent que le sérum de onze sujets ayant absorbé des pilules d'entéro-vaccin antityphique, ne présente ni agglutinine, ni précipitine, ni sensibilisatrice, ni augmentation du pouvoir opsonique.

Le Professeur Vincent, en 1914 (60), explique ces faits en disant que l'antigène, substance très sensible et très altérable, est digéré par les sucs gastrique, pancréatique, intestinal, aussi dans ces conditions, il ne peut pas y avoir production d'anticorps.

« D'ailleurs, dit-il, et le raisonnement en est frappant, le tube digestif contient des microbes nombreux et divers : pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, colibacilles, ils devraient nous doter d'une immunité considérable ; or, il n'en est rien.

Devant ces résultats contradictoires, il est difficile de se faire une opinion. Aussi, il m'a semblé intéressant de chercher si l'introduction de la présure dans l'organisme, par la voie digestive, serait suivie d'une augmentation du pouvoir antiprésurant du sérum sanguin.

Ces essais furent tentés sur des lapins et des cobayes, et l'inoculation fut faite selon trois modes différents :

- 1° par lavements ;
- 2° par ingestion de présure liquide ;
- 3° par ingestion de pilules de présure kératinisées.

I. — Inoculation de la présure par lavements

Cette expérience fut tentée sur des lapins, en employant la technique suivante :

Les animaux étaient immobilisés sur le dos, au moyen d'un appareil à contention. Une sonde en gomme demi-molle était, sans aucune difficulté, enfoncée de 25 à 30 centimètres dans leur intestin. Puis 5 cm³ de présure dialysée et légèrement tiédie étaient injectés très lentement.

Les lapins gardaient parfaitement ces lavements. Aucune réaction consécutive n'était observée et pendant toute la durée du traitement, ils augmentèrent normalement de poids.

Les lapins n^{os} 21, 22 et 23 qui furent employés, avaient un pouvoir antiprésurant sanguin normal réciproquement égal à :

N^o 21... 1/773 N^o 22... 1/535 N^o 23... 1/696

Ces chiffres représentant l'unité, soit 1.

Pendant un mois, je leur fis tous les deux jours une inoculation rectale, puis je les saignai par ponction du cœur.

La mesure du pouvoir antiprésurant me permit de constater que ce pouvoir était devenu **1,5** pour le n^o 21, qu'il était resté égal à **1** pour le n^o 22 et égal à **1,7** pour le n^o 23 — soit en moyenne **1,4**.

Quinze lavements n'avaient donc fait augmenter que très faiblement le pouvoir antidiastatique du sang.

Le traitement fut continué, dans les mêmes conditions, pendant tout le mois suivant, puis, pour la deuxième fois, je saignai les lapins.

Le pouvoir antiprésurant de leur sérum sanguin était cette fois devenu **2,2** pour le n^o 21, **1,3** pour le n^o 22, **2,5** pour le n^o 23, — soit en moyenne **2**.

Donc, après trente lavements de présure et deux mois

de traitement, l'augmentation antiprésurante du sang restait encore extrêmement faible.

Quinze jours après la dernière inoculation rectale, pour la troisième fois, je saignai les animaux.

Leur pouvoir antiprésurant était devenu :

1,5 pour le n° 21, **1,1** pour le n° 22 et **1,1** pour le n° 23. C'est-à-dire qu'il était déjà presque égal à l'unité.

J'ai résumé dans le tableau suivant ces déterminations.

Inoculation par lavements

Lapin	Pouvoir antiprésurant normal		Après 1 mois de traitement		Après 2 mois de traitement		15 jours après la fin du traitement	
N° 21	1/773	1	1/496	1.5	1/341	2.2	1/500	1.5
N° 22	1/535	1	1/526	1	1/393	1.3	1/476	1.1
N° 23	1/696	1	1/408	1.7	1/268	2.5	1/609	1.1
Moyenne		1		1.4		2		1.2

II. — Traitement par ingestion de présure liquide

Cet essai fut tenté au moyen de lapins et de cobayes. La technique employée, pour faire avaler la présure aux animaux était très simple.

J'introduisais dans leur bouche l'extrémité d'une seringue munie d'un embout métallique et la tête de l'animal étant légèrement inclinée en arrière, j'injectais doucement la liqueur diastasique dialysée.

Les lapins et les cobayes peuvent ainsi, sans aucune

difficulté, absorber une dose assez considérable de liquide.

Les lapins n° 26 et n° 28 ingérèrent par cette méthode tous les 2 jours 5 cm³ de présure.

Leur pouvoir antiprésurant était avant le traitement de

N° 26..... 1/600 N° 28..... 1/650

Le lapin n° 29 subit un traitement journalier. Son pouvoir antiprésurant sanguin était au début de l'essai 1/537.

Après un mois, les animaux, qui avaient très bien toléré ces repas de présure, furent saignés.

Le pouvoir antidiastatique de leur sang était devenu 5 pour le n° 26, 2,5 pour le n° 28 et 2,3 pour le n° 29, soit en moyenne 3,2.

Il y avait donc évidemment eu une faible augmentation et le traitement journalier ne semblait aucunement supérieur à l'autre.

Ces inoculations furent continuées dans les mêmes conditions pendant tout le mois suivant.

Puis, pour la deuxième fois, la saignée fut suivie d'une détermination antiprésurante.

Le pouvoir antidiastatique était alors devenu :

4,7 pour le n° 26, 2,1 pour le n° 28 et 1,4 pour le n° 29, soit en moyenne 2,7.

L'augmentation constatée à la fin du premier mois ne s'était donc maintenue qu'avec peine.

Après 15 jours de repos, le pouvoir antiprésurant moyen était déjà retombé à 1,4. Le peu d'antiprésure formée était donc déjà presque disparu.

Traitement par ingestion de présure liquide (lapins)

Lapins	Pouvoir anti-présurant av. traitement		Après 1 mois de traitement		Après 2 mois de traitement		15 jours après la dernière injection	
N° 26	1/600	1	1/120	5	1/127	4 7	1/315	1.9
N° 28	1/650	1	1/260	2.5	1/300	2 1	1/549	1.1
N° 29	1/537	1	1/231	2.3	1/370	1.4	1/400	1.3
Moyenne		1		3.2		2.7		1.4

La même expérience entreprise sur des cobayes, me conduisit à des résultats comparables. Les animaux avalaient, soit tous les jours, soit tous les deux jours, 3 cm³ de présure dialysée, sans que leur santé en fût altérée.

Le traitement journalier ne fut pas supérieur à l'autre. Après un mois, les pouvoirs antiprésurants sanguins étaient en moyenne passés de 1 à 1,5 et après deux mois à 1,3.

C'est-à-dire que l'augmentation constatée était aussi très faible chez ces animaux.

Traitement par ingestion de présure liquide (cobayes)

Cobayes	Pouvoir anti-présurant normal		Après 1 mois de traitement		Après 2 mois de traitement		15 jours après la fin du traitement	
N° 1	1/515	1	1/253	1.2	1/284	1 1	1/227	1.3
N° 6	1/455	1	1/247	1.7	1/434	1	1/360	1.2
N° 4	1/416	1	1/191	2.1	1/229	1.8	1/230	1.8
N° 5	1/311	1	1/363	1	1/235	1.3		
Moyenne		1		1.5		1.3		1.4

En résumé, qu'il s'agisse de lapins ou de cobayes, l'ingestion de présure liquide ne détermine qu'une très faible augmentation du pouvoir antiprésurant du sérum sanguin.

III.— Ingestion de pilules de présure kératinisées

La troisième série d'expériences consista à faire avaler tous les jours, à des cobayes, des pilules de présure kératinisées.

Je fis, à cet effet, des granules renfermant 0 gr. 05 d'une poudre de présure au titre diastasique de 1 : 100.000.

Avant kératinisation, je recouvrais ces pilules d'une légère couche d'un vernis à base de sandaraque et de baume de tolu, afin d'éviter l'action nocive sur la présure, de la solution acétique de kératine.

Par ce procédé, ainsi que je m'en suis assuré, la poudre de présure employée conservait toute son activité.

Trois cobayes : N^{os} 2, 7 et 8, d'un pouvoir antiprésurant moyen égal avant le traitement à 1/350, avalèrent pendant un mois, chaque jour, 3 granules de présure.

Ce traitement ne les empêcha pas d'engraisser normalement.

Puis je les saignai par ponction du cœur et je pris le pouvoir antiprésurant de leur sang.

Il était 1,3 pour le n^o 2, 1,4 pour les 2 autres, soit en moyenne 1,3.

Pendant tout le mois suivant les cobayes avalèrent

encore tous les jours, trois pilules de présure, puis je fis une deuxième détermination antiprésurante.

Le pouvoir antidiastatique était resté **1,3** pour le n° 2, et devenu réciproquement **1,8** et **2,8** pour les n° 7 et n° 8, soit en moyenne **1,9**.

Quinze jours après la fin du traitement, ce pouvoir était déjà retombé à **1,3** en moyenne.

Traitement par ingestion de pilules de présure kératinisées

Cobayes	Pouvoir anti-présurant avant traitement		Après 1 mois de traitement		Après 2 mois de traitement		15 jours après la fin du traitement	
N° 2	1/350	1	1/263	1.3	1/255	1.3	1/288	1.2
N° 7	1/350	1	1/250	1.4	1/190	1.8	1/287	1.2
N° 8	1/350	1	1/250	1.4	1/122	2.8	1/210	1.6
Moyenne		1		1.3		1.9		1.3

Des trois modes de traitement étudiés, il résulte que l'introduction de la présure dans l'organisme par la voie digestive, est parfaitement tolérée, mais n'est suivie que d'une très faible augmentation du pouvoir antiprésurant du sérum sanguin.

Le degré de l'immunisation obtenu est environ dix fois moins élevé que celui que l'on observe à la suite du traitement par la voie sous-cutanée.

CONCLUSIONS

1° Après avoir montré les analogies qui existent entre les toxines et les diastases, j'ai prouvé que la combinaison de la présure avec l'antiprésure s'effectue sans destruction réciproque, car dans un tel mélange, l'on peut sous l'influence de la chaleur, remettre de l'antiprésure en liberté.

2° De l'étude comparative des diverses voies d'immunisation pour la production de l'antiprésure il résulte que :

La voie intraveineuse produit une quantité d'anti-diastase dans le sang, plus grande que celle observée à la suite du traitement sous-cutané. Mais cette voie provoque aussi une réaction de l'organisme plus violente, des accidents plus nombreux.

3° La voie respiratoire détermine une immunisation tout à fait comparable à celle obtenue par traitement sous-cutané, qui conserve sur elle l'avantage d'une technique plus simple.

4° La voie gastro-intestinale ne fait augmenter que

très faiblement le pouvoir antiprésurant du sang. L'immunisation obtenue est de courte durée.

5° La voie d'immunisation de choix, pour la production de l'antiprésure, semble donc être la voie sous-cutanée.

D'accès facile, elle est inoffensive et permet d'obtenir un résultat sérieux.



Vu et bon à imprimer

Le Président de Thèse,
GRIMBERT.

Vu, le Doyen
H. GAUTIER.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) BESREDKA. — Du mécanisme de l'infection dysentérique, de la vaccination contre la dysenterie par voie buccale et de la nature de l'immunité antidysentérique. (*Annales Institut Pasteur*, page 301, mai 1919).
- (2) — Vaccination contre les états typhoïdes par la voie buccale (*Annales Institut Pasteur*, page 883, décembre 1919).
- (3) — De l'action des sérums par la voie respiratoire (*Annales Institut Pasteur*, page 51, janvier 1920).
- (4) — Infection et vaccination par voie trachéale, (*Annales Institut Pasteur*, page 361, juin 1920).
- (5) BEHRING et KITASATO. — Ueber das Zustandikommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren (*Deutsch. med. Woch.*, n° 49, page 413, décembre 1890).
- (6) BOURQUELOT. — Les ferments solubles, Paris 1896.
- (7) BRETON et PETIT. — Vaccination contre la diphthérie par voie gastrique et par voie intestinale (*C. R. Société de Biologie*, page 813, 9 mai 1908).
8. BRETON et MASSOL. — Sur l'absorption du venin de cobra et de son antitoxine par la muqueuse du gros intestin (*C. R. Société de Biologie*, page 48, janvier 1908).
- (9) BRIOT. — C. R. Académie des Sciences, 29 mai 1899.
- (10) — Etude sur la présure et l'antiprésure. *Thèse Doct. Es. Sc. Nat.* Paris, 1900.
- (11) — Sur les mélanges de diastase et d'antidiastase. (*C. R. Société de Biologie*, page 325, 23 février 1907).
- (12) — Sur le mode d'action des anti-ferments (*C. R. Société de Biologie*, page 160, 20 juin 1914).
- (13) — Comparaison des divers modes d'immunisation

pour la production de l'antiprésure (*C. R. Société de Biologie*, page 153, 31 janvier 1914).

(14) BUSSON (BRUNO) et ERNST LOWENSTEIN. — Experimentelle Studien über immunisierung mit Diphtherietoxin-antitoxingemischen (*Zeits. f. experi. Path. u. Ther.* t. LXX, page 289, 1915).

(15) BRUCE, LEISHMAN et WRIGHT. — Report of antityphoid Committee. Londres, 1913, cité d'après Vincent (*Presse médicale*, n° 76, 1914).

(16) CALMETTE. — Contribution à l'étude des venins, des toxines et des sérums antitoxiques (*Annales Institut Pasteur*, t. IX, page 225, 1895).

(17) CALMETTE et MASSOL. — Relation entre le venin de cobra et son antitoxine (*Annales Institut Pasteur*, page 929, déc. 1907).

(18) CALMETTE, GUÉRIN et BRETON. — Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale du cobaye; infection et essai de vaccination par voie digestive (*Annales Institut Pasteur*, page 401, juin 1907).

(19) CAMUS et GLEY. — *Archives de Physiologie*, t. IX, page 764.

(20) CAZENEUVE. — La conception de la vaccination et de la vaccinothérapie par voie digestive doit-elle être abandonnée ? (*Monde médical*, page 167, mars 1922).

(21) COBBETT. — *Journal of Path. and Bacteriol.* LVI, page 193.

(22) COURMONT et ROCHAIX. — Essai de traitement de la fièvre typhoïde par des lavements de culture de bacilles d'Eberth tués par la chaleur (*Soc. médicale des Hôpitaux*, 17 mai 1912).

(23) DOPTER et SACQUÉE. — *Précis de bactériologie*, 1920.

(24) DUBARRY. — Document sur la vaccination antityphique par la voie gastro-intestinale. (*C. R. Ac. des Sciences*, 25 mai 1915).

(25) DUCLAUX. — *Traité de microbiologie*, t. II, 1889.

(26) EFFRONT. — Les catalyseurs biochimiques. 1914.

(27) EISLER et LOWENSTEIN. — Immunisierung mit Tetanustoxin-antitoxingemischen (*Centralbl. f. Bakt.* Bd LXXV, page 348, 1915).

(28) ERLICH et BRIEGER. — Zeitschrift für Hygiene. Bd. XIII, 1893.

(29) FORNARIO GUISEPPE. — Sur la vaccination contre la peste par le tube digestif, voie gastrique et voie rectale (*Annales Institut Pasteur*, page 353, 1908).

(30) FOURNIER et SCHWARTZ. — Vaccinothérapie dans la fièvre typhoïde par la voie digestive (*Bull. méd.*, n° 18, 1920).

(31) GAUTIER Armand. — Les toxines, page 301, 1896.

(32) GRIMBERT. — Les sérums thérapeutiques. Paris, 1899.

(33) HAMMARSTEN. — Maly's Jahresbericht, t. XVII, p. 160, 1887.

(34) JACOBY. — Ferment und antiferment (*Bioch.* tome IV, pages 21-24, 1907).

(35) — Ueber die Reactionen zwischen Fermenten und antifermenten (*Bioch Zeitsch.* t. XXXIV, pages 485-494, 1914).

(36) JAVILLIER. — Thèse Paris 1904.

(37) KORSCHUN. — Ueber Lab und Antilab (*Z. für physiol. Chem.*, XXXVI, page 141, 1902).

(38) LINDET. — Le lait, 1907.

(39) LUMIÈRE et CHEVROTIER. — Vaccination antityphique par voie gastro-intestinale (*Acad. des sciences* 19 janv. 1914 et *Presse Médicale*, 28 janvier 1914).

(40) MACÉ. — Traité de bactériologie.

(41) MADSEN. — Zeitschrift für Hygiene. t. XXXII, p. 214, 1899.

(42) MASAKI. — Du mécanisme de l'infection cholérique et de la vaccination contre le choléra par voie buccale (*C. R. Société de Biologie*, page 532, 11 mars 1922).

(43) MESNIL. — Recherches sur la digestion intracellulaire et les diastases des actinies (*Annales Institut Pasteur*, t. XV page 384, 1901).

(44) MIQUEL et GAMBIER. — Bactériologie.

(45) MERCATELLI. — Cité d'après Cazeneuve (*Monde médical*, page 167, mars 1922).

(46) MORGENROTH. — Ueber den Antikörper des Labenzyme (*Centralbl. f. Bakt. u. Parasit.* Bd XXVI, page 349, 1899).

(47) NICOLLE. — Les Antigènes et les Anticorps, 1920.

(48) PANISSET. — Absorption de quelques antigènes administrés en lavement (*C. R. Société de Biologie* t. LXV, page 681. 6 mai 1911).

(49) PRUVOST et CARRION. — Thérapeutique t. II.

(50) PFENNINGER W. — De l'importance de la voie respiratoire dans la production des anticorps (*Annales Institut Pasteur*, page 237, avril 1921)

(51) RICHET. — Dictionnaire de Physiologie, Estomac.

(52) RÖDEN. — Upsala Lakareforenings Forhanlingar Bd. XXII, 1887.

(53) SALOMONSEN et MADSEN. — Bulletin de l'Académie Royale de Danemark. 1896.

(54) SELLIER. — Sur le pouvoir antiprésurant du sérum sanguin des animaux inférieurs. (*C. R. Acad. des Sciences*, t. I, page 409, 1906).

(55) SCHWARZ. — Zür Kenntniss der antipepsine (*Beitrag z. Chem. Physiol.*, t. VI, page 524, 1905).

(56) TANON. — Vaccination antityphoïdique par la voie buccale (*Revue médicale française*, p. 248, novembre 1921)

(57) TCHITCHKINE. — Influence de l'ingestion des bactéries et des produits bactériens sur les propriétés du sérum sanguin (*Annales Institut Pasteur*, page 576, 1904).

(58) — Essai d'immunisation par voie gastro-intestinale contre la toxine botulique (*Annales Institut Pasteur*, page 335, 1904).

(59) TRÉMOLIÈRES, LOEW et MAILLART. — Recherches sur la vaccination antityphique par voie digestive (*Bull. Acad. de méd.* 26 octobre 1915).

(60) VINCENT H. — Peut-on immuniser contre la fièvre typhoïde par la voie intestinale ? (*Presse méd.*, n° 76. 1914).

(61) WAKULENKO. — Cité d'après Cazeneuve (*Monde méd.*, page 167, mars 1922).

(62) PHISALIX et BERTRAND. — Atténuation du venin de vipère par la chaleur et vaccination du cobaye contre le venin (*C. R. de l'Académie des Sciences*, t. CXVIII, p. 288, 5 février 1894).

(63) MORGENROTH. — Berl. Klin. Woch. p. 1530, 1534. 11 déc. 1905.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7

PREMIÈRE PARTIE

Antitoxines et antidiastases	11
L'antiprésure, Mesure du pouvoir antiprésurant	13
Etude du mélange de la présure avec l'antiprésure	26

DEUXIÈME PARTIE

Etude de l'immunisation au moyen de la présure	31
Production d'antiprésure par la voie intraveineuse	38
Production d'antiprésure par la voie intraveineuse et com- paraison avec la voie sous-cutanée	42
Production d'antiprésure par la voie respiratoire et compa- raison avec la voie sous-cutanée	49
Production d'antiprésure par la voie gastro-intestinale	54
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	67

Saint-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC
